

## НО ЗАВИСИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОРОНАРНОЙ АУТОРЕГУЛЯЦИИ ПРИ АДАПТАЦИИ К СТРЕССУ

Щербинин И.Ю., Солодков А. П.

*Государственный медицинский университет, г. Витебск*

Роль NO как одного из важнейших повреждающих агентов при стрессе, так и фактора эндогенной защиты организма во время адаптации интенсивно изучается. Увеличение NO продуцирующей функции системы L-аргинин NO при ишемии-реперфузии миокарда, водно-иммерсионном стрессе, адаптации к острой гипоксии, оказывает протекторный эффект. Однако гиперпродукция NO может влиять негативно, что проявляется угнетением ауторегуляторного процесса, снижением сосудистого тонуса. Стрессорные повреждения, в частности коронарного кровообращения, проявляются у животных в различной степени и зависят от индивидуальных особенностей нервной системы. Коронарные сосуды и миокард крыс, характеризующихся высоким уровнем двигательной активности в тесте «открытое поле» менее подвержены действию стресса, в то время как у животных, проявляющих пассивно-оборонительный тип поведения, такие изменения хорошо выражены [3]. Как было показано ранее, адаптация короткими стрессорными воздействиями предупреждает нарушения коронарного кровообращения [2], однако не ясен вклад NO в адаптационный механизм защиты сердечно-сосудистой системы у животных с разной чувствительностью к стрессу.

Цель исследования была: изучение постстрессорных изменений коронарного кровообращения у предварительно адаптированных крыс с различной устойчивостью к стрессу, а также определение степени участия монооксида азота в этих процессах, путем блокады его синтеза конкурентным блокатором - L-NAME.

### *Материалы и методы исследования*

Опыты проводили на 112 беспородных белых крысах-самках массой 170-280 г, которых в тесте "открытое поле" разделяли на группы «активных» и «пассивных» крыс, промежуточную группу исключали.

Стресс вызывали фиксацией животных на предметном столике в течение 6 часов, после 1,5 часового отдыха брали в эксперимент.

Коронарный поток и сократительную функцию миокарда изучали на препаратах изолированного сердца, перфузируемого в условиях постоянного давления и сокращающихся в спонтанном ритме. Перфузию проводили раствором Кребса-Хензелейта (pH - 7,3-7,4), обогащенным карбогеном (95% O<sub>2</sub> и 5% CO<sub>2</sub>). Величину коронарного потока определяли по объему перфузионной жидкости оттекающей

через свободный правый и дренированный левый желудочки за 10 секунд. В ходе опыта перфузионное давление ступенчато повышали от 40 до 120 мм рт.ст. с шагом в 20 мм рт.ст. (коронарная ауторегуляция). Степень изменения коронарного потока по мере увеличения перфузионного давления, оценивали по индексу ауторегуляции.

Были выполнены 2 серии исследований. В первой серии крыс делили на 4 группы: 1-ая – контрольные «пассивные» ( $n=14$ ), 2-ая – контрольные «активные» ( $n=14$ ), 3-ья «пассивные» крысы, перенесшие имобилизационный стресс ( $n=14$ ), 4-ая – «активные» животные, подвергнутые стрессорному воздействию ( $n=14$ ). Во второй серии животные каждой группы прошли курс адаптации к стрессу по следующей схеме: крысу помещали в пластиковый пенал и погружали в воду до уровня шеи 1-й день - 5 мин., 2 - й день - 10 мин., 3 - й день - 15 мин. После 2-х дневного перерыва адаптацию повторяли.

В каждой серии опыта, исследовали вклад монооксида азота в постстрессорные изменения тонуса сосудов изолированного по Лангендорфу сердца (в перфузионный раствор половине животных каждой группы добавляли блокатор синтеза оксида азота L-NAME 60 мМ/л).

Концентрацию стабильных продуктов деградации монооксида азота (нитраты/нитриты) в плазме крови определяли по методу Грисса. Конверсию нитратов в нитриты осуществляли цинковой пылью, обработанной аммиачным комплексом сульфата меди, которую добавляли в пробирку с исследуемой плазмой [1]. Уровень базального высвобождения NO эндотелием коронарных сосудов оценивали по величине изменения коронарного потока после добавления в перфузионный раствор конкурентного блокатора синтеза NO L-NAME (60 мМ/л).

### *Результаты и их обсуждение*

Величины объемной скорости коронарного потока (коронарный поток), индекса ауторегуляции, коронарного расширительного резерва и максимального гиперемического коронарный потока в контрольных изолированных сердцах «пассивных» и «активных» крыс не различались. Область наилучшей ауторегуляции начиналась с перфузионного давления 60 мм рт.ст. и не различалась между группами. В плазме крови «пассивных» животных содержание нитратов/нитритов оказалась на 55% больше, чем у «активных», что может свидетельствовать о более высокой интенсивности продукции монооксида азота эндотелием сосудов «пассивных» крыс.

В сердцах «пассивных» крыс, после перенесенного стресса, при всех уровнях перфузионного давления коронарный поток возрастал на 36-39% по сравнению с контролем. Индекс ауторегуляции уменьшался при перфузионном давлении 80 и 120 мм рт.ст. на 39 и 12 %, а коронар-

ный расширительный резерв при 40, 80 и 120 мм рт.ст. на 35, 24 и 22 %, соответственно. Выраженная ауторегуляция коронарного потока прослеживалась уже с более высокого уровня перфузионного давления (80 мм рт.ст.). Следовательно, нижний предел перфузионного давления, с которого коронарный поток начинал пассивно следовать за артериальным давлением, возрастал. В группе «активных крыс», подвергнутых иммобилизационному стрессу, изменений коронарного потока, индекса ауторегуляции, коронарного расширительного резерва не наблюдалось. Стресс существенного влияния на величину максимального гиперемического коронарного потока в обеих группах не оказал.

После перенесенного стресса, только в группе «пассивных» крыс наблюдалось снижение развиваемого внутрижелудочкового давления в среднем на 47 %. Подъем перфузионного давления в сердцах как «пассивных», так и «активных» крыс сопровождался подобной контролю динамикой увеличения развиваемого давления: наибольший прирост был отмечен при возрастании перфузионного давления от 40 до 60 мм и наименьший от 80 до 120 мм рт.ст. На величины диастолического давления стресс существенного влияния не оказал. Интенсивность перфузии миокарда, отражающая количество перфузионной жидкости, приходящейся на единицу развиваемого давления, под влиянием стресса возрастала более чем в 2 раза только в группе «пассивных» крыс. После перенесенного стресса, у «пассивных» животных концентрация нитратов/ нитритов плазмы крови увеличилась на 29%, а у «активных» - на 136%, однако абсолютные значения ее между группами не различались.

У «активных» и «пассивных» животных, прошедших курс адаптации, величины коронарного потока, индекса ауторегуляции, коронарного расширительного резерва и развиваемого давления не изменились по сравнению с соответствующим контролем. После перенесенного иммобилизационного стресса в группе «пассивных» адаптированных крыс полностью исчезли, характерные для них ранее, увеличение коронарного потока, снижение индекса ауторегуляции и коронарного расширительного резерва на всех уровнях перфузионного давления. Следовательно, адаптация устранила отмеченные ранее стрессорные изменения сосудистого тонуса, характерные только для «пассивных» крыс. У «активных» животных прошедших курс адаптации и перенесших стресс, изменений со стороны коронарного кровообращения не наблюдалось. Концентрация стабильных продуктов деградации эндотелиального монооксида азота в плазме крови адаптированных животных достоверно не различалась, но возрастала в среднем на 116 % по сравнению с контролем, и сохранялась на таком уровне и после стресса в обеих группах крыс.

Добавление блокатора L- NAME приводило к снижению коронарного потока у «пассивных» и у «активных» животных в равной степени

приблизительно на 40%. После перенесенного стресса блокатор синтеза оксида азота устранял характерное ранее для «пассивных» крыс постстрессорное увеличение объемной скорости коронарного потока. В группе «активных» крыс, после перенесенного стресса блокатор оказывал тот же эффект на коронарный поток, как и до стресса. Сократительная функция миокарда под влиянием стресса у «пассивных» крыс оставалась сниженной, а у «активных» на фоне блокатора отмечалось ее уменьшение, не характерное ранее для данной группы животных.

Эффект блокатора на фоне адаптации у «активных» и «пассивных» крыс на величину коронарного потока был такой же, как и в контроле. Влияние блокатора на коронарный поток изолированного сердца адаптированных крыс, перенесших стресс, было менее выражено по сравнению с неадаптированными животными, причем повышение тонуса коронарных сосудов, вызываемое блокатором синтеза NO (L-NAME) в сердцах «активных» крыс было меньшим, чем у «пассивных». Это сопровождалось более выраженным действием стресса на величину коронарного потока у адаптированных «активных» крыс. В то же время, коронарные сосуды адаптированных «пассивных» крыс практически не реагировали на стресс. Сократительная функция миокарда под влиянием адаптации не изменилась. Лишь только блокада синтеза NO в сердцах обеих групп крыс, перенесших стресс, сопровождалась снижением сократительной функции миокарда на уровнях 80-120 мм.рт.ст. в среднем на 26%.

Таким образом: (1) увеличение продукции NO после стресса и адаптации стереотипно, и более выражено у «активных» крыс; (2) изменения со стороны сосудистого тонуса на фоне небольшого прироста уровня NO у «пассивных» животных более выражено, что свидетельствует о повышенной чувствительности гладкомышечной стенки к данному метаболиту; (3) адаптация полностью устранила постстрессорное увеличение коронарного потока у «пассивных» крыс, причем прирост уровня NO не сопровождался снижением сосудистого тонуса, что позволяет предположить об увеличении интенсивности процессов депонирования NO у этих животных; (4) блокада синтеза NO у адаптированных крыс, перенесших стресс, сопровождалась снижением сократительной функции миокарда, что доказывает важную роль оксида азота, в поддержании сократительной функции миокарда у адаптированных к стрессу животных.

У «активных» стресс – устойчивых животных, прошедших курс адаптации, повышение тонуса коронарных сосудов, вызываемое блокатором было меньшим, чем у аналогичной группы «пассивных» крыс, что сопровождалось более выраженным действием иммобилизации, и можно предположить, что блокада синтеза оксида азота привела к

стресс-индуцированному высвобождению других вазодилаторных метаболитов, возможно эндотелиального фактора гиперполяризации.

Работа выполнена при поддержке Белорусского Республиканского Фонда фундаментальных исследований, грант № БОО-305.

#### *Литература*

1. Веремей И.С., Солодков А.П. Восстановление цинковой пылью нитратов в нитриты в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди. Сб. научн. трудов ВГМУ: Витебск. – 2000. – С. 274- 276.
2. Солодков А. П. Божко А. П. Предупреждение стрессорных изменений коронарного кровотока и сократительной функции миокарда при помощи блокатора обзидана, антиоксиданта ионола и адаптации животных к коротким стрессорным воздействиям. Известия АН БССР. 3 76. –1989.
3. А.П. Солодков, И.Ю. Щербинин К механизму развития изменений ауторегуляции коронарного потока у крыс с различной чувствительностью к стрессу. // Российский физиологический журнал – 2002. - № 2 - С.166-172.